

学位授与番号	医博甲第1135号
学位授与年月日	平成6年3月25日
氏名	孫 保 福
学位論文題目	(1) スペーサ含有および非含有二官能性キレート剤を用いた <sup>111</sup> In標識モノクローナル抗体の比較研究 (II)標識法および in vitro での安定性の検討— (2) スペーサ含有および非含有二官能性キレート剤を用いた <sup>111</sup> In 標識モノクローナル抗体の比較研究 (II)担癌ヌードマウスにおける体内動態の検討—
論文審査委員	主 査 教 授 久 田 欣 一 副 査 教 授 森 厚 文 教 授 高 島 力

## 内容の要旨および審査の結果の要旨

Indium-111標識抗体を用いる癌の放射免疫診断における最大の問題点として正常組織、特に肝への高い放射能摂取が従来から指摘されている。この高い正常組織の放射能の低減を目的に、本研究では、新たに炭化水素スペーサ含有キレート剤C10-Bz-EDTAを開発し、このキレート剤で標識された抗体と、従来のジェステルスペーサ含有キレート剤EGS-DTPAおよびスペーサの非含有キレート剤cDTPA anhydride, SCN-Bz-EDTAで標識された抗体とを比較検討することにより以下の知見を得た。

1. いずれのキレート剤を用いる場合でも標識A7抗体の免疫活性を低下させることなく、臨床上的使用に耐えうる十分高い比放射能標識抗体が得られることが判明した。
2. In vitroの検討では、C10-Bz-EDTAとSCN-Bz-EDTA結合抗体は168時間までは、ほとんどの放射能はIgGに相当する分子量分画に存在し、血清中で極めて安定であった。一方、EGS-DTPAとDTPA結合A7抗体では<sup>111</sup>In放射能が標識抗体からトランスフェリンに移行し、共に血清中で不安定であることが判明した。さらにEGS-DTPA結合A7抗体では<sup>111</sup>In-DTPAの形でも標識抗体から放射能の解離が認められた。
3. 担大腸癌ヌードマウスにおける体内動態の検討では、スペーサ含有キレート結合抗体は、対照のスペーサの非含有キレート結合抗体より低い正常臓器放射能を示し、体外への放射能排泄も速いことが見出された。
4. C10-Bz-EDTA結合抗体では肝放射能が投与96時間後まで劇的に減少した。この肝放射能低減は、炭化水素スペーサの肝内での代謝とそれにより生じた代謝物の胆道排泄が促進された結果であると考えられた。
5. EGS-DTPA結合抗体では血中で生じた<sup>111</sup>In-DTPAがマウスの尿中に速やかに排泄され、従って正常組織の放射能も低減した。しかし、一旦肝内へ取り込まれた放射能は、<sup>111</sup>Inの貯留場と考えられているリソゾームを含むミトコンドリア分画で放射能が経時的に増加することが明らかとなった。そのため、従来ジェステルスペーサの肝内代謝説が誤りであることが結論付けられた。
6. シンチグラムの結果では、<sup>111</sup>In標識C10-Bz-EDTA結合抗体が投与後最も早期に極めて良好な腫瘍対正常臓器コントラストを示した。

以上、本論文は新しく開発されたキレート剤C10-Bz-EDTAを用いた抗体標識法、体内分布を検討した結果、従来のキレート剤よりも飛躍的に腫瘍診断能力が向上することを見出した点で、腫瘍核医学に貢献するところ多い論文と認められる。